

dose if prednisolone is used. There are other dosing regimens for chlorambucil using a lower dose, and the therapeutic results looks similar for feline low-grade lymphomas. Chlorambucil at 2 mg/cat PO every 48 hours plus daily prednisolone at 5-10mg/cat is reported to have similar effect with a CR of 56 %, and the author is currently using this lower dose protocol.

連載 (和訳)

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FELINE ALIMENTARY LYMPHOMAS

石田卓夫

一般社団法人 日本臨床獣医学フォーラム (JBVP) 会長

公益社団法人 日本動物病院福祉協会 (JAHA) 会長

赤坂動物病院 (東京都)

1. 猫のリンパ腫

猫の腫瘍の3分の1は造血系から発生し、造血系腫瘍の50-90%がリンパ腫である。従ってリンパ腫は猫で最も頻繁に見られる腫瘍で、年間発生率はおよそ10万頭に200例である。これはかなり以前に発表された記述だが、リンパ腫が猫で最も頻繁に遭遇する悪性腫瘍であることは現在も同様であろう。かつては猫白血病ウイルス (FeLV) 感染の蔓延により若い猫で多くのリンパ腫が診断されたが、同時に高齢猫でリンパ腫を発症する別の集団も存在していた。

しかしながら近年では室内猫のFeLV感染率は著明に減少し、それに伴って若い猫でのFeLV陽性の前縦隔リンパ腫や多中心型リンパ腫の発生も減少した。

猫のリンパ腫の解剖学的分類としては、前縦隔型、多中心型、消化器型、中枢神経系 (CNS)、皮膚型、および腎孤立型がある。急性リンパ芽球性白血病 (ALL) もまた若い猫で高いFeLV陽性率とともに見られ、この分類の中に入れて良いが、リンパ腫に比べて比較的まれである。

2. 消化器型リンパ腫

おそらくFeLV陰性の高齢猫が増加したことで消化器型リンパ腫が診断される機会が増えている。1970年代の調査では消化器型は猫リンパ腫の15%に過ぎなかったが、さらに新しい1998年の調査ではリンパ腫全体の34%を占めるこ

とが確認された。東京の著者の病院ではここ何年かで顕微鏡的に確定された猫リンパ腫43症例のうち51%が消化器型で、FeLV陽性の前縦隔型は16%であった。消化器型リンパ腫の猫の平均年齢は約10歳で、ほとんどがFeLV陰性であった。猫のリンパ腫と猫免疫不全ウイルス (FIV) 感染との関連を報告する文献も少数ある。

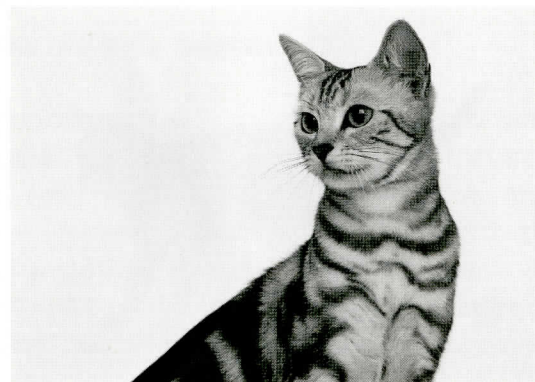
消化器型リンパ腫には、胃腸 (GI) 型、腸間膜リンパ節型、および肝臓型がある。GI型の肉眼病変としては、消化管に単発性または多発性の腫瘍が形成され、消化管は瀰漫性に肥厚する。胃型はまれだが、臨床的特徴は慢性嘔吐と胃壁の肥厚である。腸の腫瘍形成は、小腸、回盲部、および結腸に見られる。腸間膜リンパ節型はリンパ節の腫大が特徴で、腸を巻き込む場合と巻き込まない場合がある。肝臓型では肝臓の広範な病変もしくは多発性の腫瘍形成が見られる。

増殖する細胞の種類により、これらはハイグレード (低分化型) とローグレード (高分化型) に分けられる。また、腫瘍性の大顆粒リンパ球 (LGL) から成る特殊なリンパ腫のグループもある。

臨床症状は様々だが、慢性胃腸症状 (嘔吐と下痢) に加えて体重減少や食欲減退などその他の徴候を伴う高齢の猫ではリンパ腫を考慮すべきである。

3. 診断

体重減少のある高齢の猫では消化器症状の有無にかかわらず、肝疾患、糖尿病、慢性腎疾患および甲状腺機能亢進症の除外を目的としたイニシャルスクリーニング検査を行う。食欲消失が見られる例では瘰癧を除外するために瘰癧素試験であるSpec-fPLの検査を依頼する。腫瘍病変の発見には単純X線撮影と腹部超音波検査が有用である。ハイグレード型では、通常消化管の構造の破壊が見られ、腫瘍の形成および腸の明瞭な層構造の消失が認められる。ローグレード型の一部では、超音波所見は確認しにくい、1~数層にわたる腸の層構造の肥厚が見られる場合がある。しかし、腸管壁の肥厚とリンパ節の腫大はIBDでも同様の徴候とともに認められる。



腫瘍や腫大したリンパ節のすべてに対して細胞診のための針生検によるアプローチが出来る可能性 (書き言葉では、canは可能性を表すため) がある。総有核細胞中の芽球比率が50%を超える場合はハイグレードリンパ腫と診断して良い。成熟した小リンパ球の様な集団が炎症や過形成の所見を伴わずに増殖している場合はローグレードリンパ腫が強く疑われるが、病理組織学的な確認は常に必要である。HE染色による病理組織のみでは確定診断を下すことが困難な場合もある。免疫化学的染色やPCRは補助的に用いられることもあるが、これらによって最終的な診断を得ることはできない。病理組織学的診断のためには、腸管の複数の全層生検とリンパ節の楔形生検により標本を得るのが最も良い。しかしながら、実際問題として猫のご家族は開腹手術に消極的であることが多い。内視鏡生検では、しばしば粘膜の病変や粘膜下織および筋層の病変が見落とされることを忘れてはならない。

LGL型のリンパ腫は、腫瘍性リンパ球の細胞質内にアズール好性顆粒が見られることが特徴である。核の形態はハイグレードの場合かローグレードのどちらかを表す可能性があるが、一般に浸潤した組織に激しい壊死を引き起こすことから攻撃的な挙動を示すと考えられている。

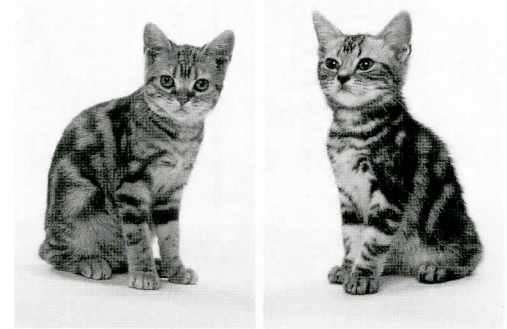
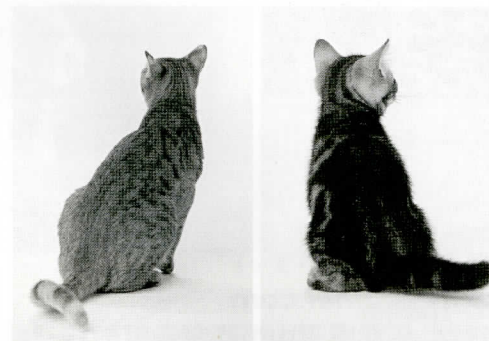
T細胞かB細胞かの分類は臨床上重要ではない。むしろハイグレードとローグレードの鑑別が非常に重要である。しかし、ほとんどが予後不良であることから、LGLリンパ腫であるという認識が最も重要である。

4. 治療

ハイグレードリンパ腫は一般にCOPベースの多剤併用化学療法によって治療される。腸管の壊死と穿孔に起因する細菌性腹膜炎の発生を防ぐため、化学療法に先立って腸管の腫瘍を切除することが一般に勧められる。肝臓とリンパ節のハイグレードリンパ腫では手術は適応とならない。

COPベースの化学療法には通常ドキソルビシンを追加する。また、L-アスパラギナーゼ (L-Asp) を加えることもある。

COPベースの化学療法での完全寛解 (CR) 率は30-64%で、生存中央値は4-8.2カ月と報告されている。COP



ベースのNCSUプロトコールでは、L-Aspを治療初日に1回だけ400U/kg SCで用い (第0週)、ビンクリスチンを1週おきに0.025 mg/kg IV (第0, 2, 4, 6, 8週)、シクロホスファミドを10 mg/kg IVで第1週と第5週、メトトレキサートを0.8 mg/kg IVで第3週、ドキソルビシンを25mg/m² IVで第7週、プレドニゾンを5 mg/cat bid-sid POで8週間を通して使用する。

他のCOPベースの化学療法としてCOPLAがあり、COPプロトコールの中で初期に2回のL-ASP、後期に3回のドキソルビシンの投与を行う。猫ではドキソルビシンの薬用量はいくつかあり、それぞれの用量は大きく異なる。NCSUプロトコールでは20 mg/m²を用い、これは4kgの猫で6.25mgと最も高用量である。1mg/kgのプロトコールでは4kgの猫で4mgであり、20 mg/m²では4kgの猫で5mgである。猫での最大累積量は150 mg/m²と考えられる。再発例ではCCNUを50-60 mg/m²で6週ごとに経口投与することを考慮しても良い。

これらの治療法は近年LGLリンパ腫にも適用されているが、生存期間は非常に短い。非常に大きな細胞質内顆粒を持つLGLはγ-δ TCR発現Tリンパ球で、この顆粒はパーフォリンと呼ばれる細胞毒性を持つ蛋白を含んでいる。これらのLGLリンパ腫はCOPLAやCCNUを用いたプロトコールに一部が反応するのみである。

ローグレードリンパ腫はプレドニゾン (またはプレドニゾン) とクロラムブシルによって治療するのが最も良い。高用量のクロラムブシルを15 mg/m²で3週ごとに4日間経口投与し、3 mg/kgまたは10 mg/頭のプレドニゾンをsidで投与すると、69-76%で寛解が得られ、寛解持続期間の中央値は約20カ月であるとした複数の研究がある。プレドニゾンは猫の肝臓でプレドニゾンに代謝されるので、肝機能が正常であれば効果にほとんど差はない。

しかしながら、プレドニゾンをを用いる場合はより低用量で使用できる可能性がある。他にクロラムブシルを低用量で用いる方法があり、猫のローグレードリンパ腫における治療効果は同等であると思われる。クロラムブシルを2mg/頭で48時間ごとに経口投与し、さらにプレドニゾンを5-10mg/頭で投与した場合に寛解率が56%で同等の効果が見られると報告されており、著者は現在この低用量プロトコールを使用している。